



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**AS MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES ORAIS DA  
TERAPIA DO CANCRO**

Trabalho submetido por  
**Nicolas François Georges Denis Rayssac**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**AS MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES ORAIS DA  
TERAPIA DO CANCRO**

Trabalho submetido por  
**Nicolas François Georges Denis Rayssac**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Professora Doutora Maria Fernanda de Mesquita**

**outubro de 2019**



## **Agradecimentos**

A minha orientadora, a Professora Doutora Fernanda de Mesquita, por ter aceitado sem qualquer hesitação de orientar-me e por sua paciência ao longo do seu acompanhamento na minha tese. Muito obrigado por todo.

A todo o Corpo Docente e os funcionários do Instituto Egas Moniz e da Clínica Dentária, por terem contribuído para minha formação académica todos estes anos.

A meu pai, Jacques, por serem os primeiros a apoiar-me na minha decisão de tornar-me médico dentista. Foi um caminho difícil, mas com sua ajuda e sua confiança constante nas minhas capacidades, nunca falhei.

A meu irmão e parceiro de clínica Philippe por seu apoio e paciência durante este último período de minha vida escolar.

Aos meus amigos de sempre, Antoine, Martin, Pauline, Charles e Alois, por suportarem a minha ausência durante esses 4 anos e seu apoio incondicional.

E os meus amigos novos, Thomas, Juliette, Maud, Sarah, Romain, Camille, Marushka, Amelie, Théo, Pauline, Lina e Margaux com quem partilhei as alegrias e as dificuldades destes anos letivos.

Desculpe e obrigado, a meu mais velho amigo Florian para aceitar a minha ausência durante os momentos mais importante de sua vida.

Este trabalho e meus estudos são dedicados à minha mãe, esperando que ela se orgulhe de mim, onde quer que esteja.



## Resumo

Os tratamentos atuais do cancro permitem geralmente adiar ou estabilizar a doença, mas raramente curou completamente. Em consequência os pacientes têm de viver com a doença, os seus tratamentos altamente invasivos e as manifestações induzidas, e reduzem significativamente a qualidade de vida.

Em primeiro lugar, este trabalho tem com objetivo estudar funcionamento dos diferentes tipos de tratamento usados contra o cancro, tais como a quimioterapia, a radioterapia, a cirurgia ou mesmo a imunoterapia.

Sendo invasivos, nos tratamentos oncológicos ocorrem complicações, nomeadamente na boca. A segunda parte do trabalho vai estudar estas manifestações orais, descrevendo as doenças, a fisiopatologia, os fatores de risco, as consequências, finalizando sobre os tratamentos possíveis.

Podemos concluir que as informações sobre as manifestações orais são muito importantes para os médicos dentistas a fim de otimizar os cuidados de saúde e delimitar os danos no paciente.

**Palavras-chave:** manifestações orais, tratamento do cancro, quimioterapia, radioterapia, mucosite, xerostomia, infecções,





## **Abstract**

Current cancer treatments generally delay or stabilize the disease, but they rarely cure it completely. As a result, patients have to live with the disease, its highly invasive treatments and induced manifestations, which significantly reduces their quality of life.

Initially, this work will focus on the functional aspect of the different types of treatments used against cancer, such as chemotherapy, radiotherapy, surgery and immunotherapy.

Because they are invasive, oncological treatments usually lead to complications in patients, especially in the mouth. The second part of the work will study these oral manifestations, describing the diseases, their physiopathology, risk factors, consequences, and finally on possible treatments.

**Key words:** oral manifestations, cancer treatment, chemotherapy, radiotherapy, mucositis, xerostomia, infections,



## Résumé

Les traitements actuels contre le cancer permettent généralement de retarder ou de stabiliser la maladie, mais ils guérissent rarement complètement. Par conséquent, les patients doivent vivre avec la maladie, ses traitements hautement invasifs et ses manifestations induites, ce qui réduit considérablement leur qualité de vie.

Dans un premier temps, ces travaux porteront sur le fonctionnement des différents types de traitements utilisés contre le cancer, tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie ou encore l'immunothérapie.

Étant invasifs, les traitements oncologiques entraînent habituellement des complications chez les patients, en particulier dans la bouche. La deuxième partie du travail étudiera ces manifestations orales, décrivant les maladies, leurs physiopathologie, les facteurs de risque, les conséquences, pour finir sur les traitements possibles.

**Mots clefs:** manifestations orales , traitement du cancer, chimiothérapie, radiothérapie, mucite, xerostomie, infections,



# Índice geral

Resumo .....	1
Abstract.....	3
Résumé .....	5
Índice geral .....	7
Índice de figuras .....	11
Índice de tabelas .....	13
Lista de siglas .....	15
Introdução.....	17
Desenvolvimento.....	19
I. REVISÃO SOBRE OS TRATAMENTOS ANTICANCEROSO .....	19
I.1    QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA .....	19
I.2    RADIOTERAPIA .....	20
I.2.1 Braquiterapia.....	21
I.2.2 Radioterapia externa .....	21
I.3    CIRURGIA .....	22
I.4    IMUNOTERAPIA .....	22
I.5    TERAPIA DIRIGIDA ANTICANCEROSA .....	23
II. AS MANIFESTAÇÕES ORAIS INDUZIDAS POR OS TRATAMENTOS ANTICANCEROSOS.....	25
II.1    MUCOSITES ORAIS .....	25
II.1.1 Definição.....	25
II.1.2 Fisiopatologia.....	25
II.1.3 Diagnostico .....	26
II.1.4 Fatores de riscos.....	28
II.1.5 Consequências.....	29
II.1.6 Tratamentos.....	30

II.1.6.1	Higiene oral.....	31
II.1.6.2	Terapia a laser de baixo nível.....	31
II.1.6.3	Crioterapia.....	31
II.1.6.4	Iodopovidona.....	31
II.1.6.5	Fatores de crescimento.....	31
II.2	XEROSTOMIA	32
II.2.1	Definição.....	32
II.2.2	Fisiopatologia.....	32
II.2.3	Diagnostico .....	33
II.2.4	Fatores de risco .....	34
II.2.5	Consequências.....	34
II.2.6	Tratamentos.....	34
II.2.6.1	Sialologos.....	35
II.2.6.2	Substituto da saliva e estimulantes salivares.....	35
II.2.6.3	Saliva artificial .....	36
II.2.6.4	Agente cito-protetor .....	36
II.2.6.5	Cirurgia .....	37
II.2.6.6	Terapia genica .....	37
II.2.6.7	Radioterapia adaptativa (ART) e Radioterapia com intensidade modulada (IMRT) .....	37
II.3	INFEÇÕES	37
II.3.1	Infeções fúngica.....	37
II.3.1.1	Fisiopatologia.....	38
II.3.1.2	Diagnostico .....	39
II.3.1.3	Tratamentos.....	39
II.3.2	Infeções virais .....	40
II.3.2.1	Fisiopatologia.....	40
II.3.2.2	Diagnostico .....	40

II.3.2.3 Tratamento .....	41
II.4 DISGEUSIA .....	41
II.4.1 Definição.....	41
II.4.2 Fisiopatologia.....	42
II.4.3 Diagnostico .....	43
II.4.4 Fatores de risco .....	44
II.4.5 Consequências.....	44
II.4.6 Tratamentos.....	44
II.5 OSTEONECROSE .....	45
II.5.1 Definição.....	45
II.5.2 Fisiopatologia.....	45
II.5.2.1 Fisiopatologia da ORN.....	45
II.5.2.2 Fisiopatologia da OCN.....	47
II.5.3 Diagnostico .....	47
II.5.4 Fatores de risco .....	48
II.5.5 Consequências.....	48
II.5.6 Tratamentos.....	48
Conclusão .....	51
Bibliografia.....	53





## Índice de figuras

Figura 1: O alvo biológico das radiações em a célula é o DNA (Baskar et al, 2012) .....	20
Figura 2: tipo de imunoterapia e mecanismo da morte celular programada (adaptado de Surendran et al., 2018).....	23
Figura 3: Modelo patobiológico atual em cinco fases da mucosite oral (adaptado de Sonis, 2003).....	26
Figura 4: Avaliação clínica do grau das mucosites (Collangettes, Berger, Jadaud & Tequi., 2011) .....	27
Figura 5: Estratégias atuais para o tratamento da mucosite oral (adaptado de Moneim et al., 2017) .....	30
Figura 6: Fatores predisponentes do hospedeiro e fatores de virulência de Candida envolvidos na patogênese da candidíase oral (adaptado de Quindós et al., 2019) .....	38
Figura 7: (A) Forma pseudomembranosa; (B) Forma eritematosa (Jabra-Rizk <i>et al.</i> , 2016) .....	39
Figura 8: Herpes Labialis (esquerda) & Herpes gingivostomatitis (direita) (adaptado de Crimi et al., 2019).....	41
Figura 9 : Teoria 3H propôs por Marx (Nadella et al., 2015).....	46
Figura 10: Teoria da fibrose induzida por radiações (Nadella et al., 2015).....	46



## Índice de tabelas

Tabela 1: A Escala de Challacombe para Secura Oral Clínica .....	33
Tabela 2: Substitutos salivares, estimulantes salivares de ação local, lubrificantes e protetores. (Adaptado de Miranda-Rius et al., 2015) .....	36
Tabela 3: Sistemas de Pontuação para Avaliação de Distúrbios Gustativos (Scordo et al. 2017) .....	44
Tabela 4: <i>Classificação das osteonecroses (Omolehinwa &amp; Akintoye., 2016)</i> .....	47



## Lista de siglas

- $3H$  = Hipoxico-Hipovascular-Hipocelular
- 5FU = Fluorouracil
- AF = Agente Fotossensibilizador
- ART = Radioterapia adaptativa
- BP = Bifosfonatos
- CMV = *Citomegalovirus*
- CTCAE = Critérios terminológicos comuns para eventos adversos
- DNA = Ácido desoxirribonucleico
- DSB = *Double Strand Break*
- EGFR = *Epitelial Growth Factor*
- Gy = Gray
- hAQP1 = Aquaporina humana
- HDR = *High-Dose-Rate*
- HSCT = Transplante de Células Tronco hematopoéticas
- HSV-1 = *Herpes Simplex Virus-1*
- IL-1B = Interleucina-1beta
- IL-6 = Interleucina-6
- IMC = Índice de massa corporal
- IMRT = Radioterapia com intensidade modulada
- LDR = *Low-Dose-Rate*
- LLLT = Terapia a Laser de baixo nível
- MASCC = Associação Multinacional de Cuidados e Suporte em Oncologia
- MDR = *Medium-Dose-Rate*

- MHC = *Major histocompatibility Complex*
- MO = Mucosite Oral
- *mToR* = *Mechanistic Target of Rapamycin*
- NCI-CTC = *National cancer institute – Comon Terminologia for Adverse Event*
- NF-kB = fator nuclear-kappa B
- OCN = Osteochemonecrose
- OMS = Organização Mundial da Saúde
- ONM = Osteonecrose dos maxilares
- ORN = Osteoradionecrose
- OQM = Osteoquimionecrose
- PD-1 = *Programmed cell Death - 1*
- PDL-1 = *Programmed cell Death Ligand -1*
- PDR = *Pulse-Dose-Rate*
- ROS = *Reactive oxygen species*
- STTA = Escala de Acuidade Total do Sabor Subjetiva
- TAA = *Tumor-associated antigen*
- TNF- $\alpha$  = Fator de necrose tumoral - $\alpha$
- VZV = *Varicella Zoster Virus*

## Introdução

A evolução demográfica do cancro é muito preocupante para a saúde pública em Portugal e no resto do mundo, com 20 milhões casos por ano previsto para 2025 (Zugazagoitia *et al.* 2016).

Em Portugal identificaram aproximadamente 27200 mortes por cancro, 16600 nos homens e 10600 nas mulheres, no ano 2014 e estes números não tendem a diminuir (World Health Organization – Cancer Country Profile, 2014).

Existem vários tipos de cancro, dependendo do órgãos e tecidos afetados, os mais relevantes são os cancros da próstata, da mama, das vias respiratórias, o cancro colorectal, entre outros. Na medicina dentaria, o problema é que os diferentes tipos de cancros levam as várias manifestações orais podendo afetar significativamente a saúde oral e diminuir o conforto da vida dos doentes, e ocasionalmente causar a morte (Epstein *et al.* 2012)

Mesmo se o número de cancro tende a aumentar com anos, a melhoria dos tratamentos permite de prolongar e melhorar a vida dos pacientes. Infelizmente, este progresso medico não é sem custo porque os tratamentos são frequentemente invasivos e levam também a várias manifestações e complicações, nomeadamente orais e bucais (Wong, 2014).

Nestas manifestações podemos referir estomatite, mucosite oral (MO), disgeusia, dor, xerostomia, e vários outros (Wong, 2014). É muito importante para um doente que inicie uma terapia para do cancro ser seguido por um medico para prevenir ou tratar essas manifestações orais, (Holt, Potts, Toon & Yoder., 2015).

Esta revisão bibliográfica vai seguir a seguinte metodologia – as bases de dados usadas são pubmed e elsevier, os artigos são pesquisados de 2014 até hoje, as palavras chaves são manifestações orais, tratamento do cancro, quimioterapia, radioterapia, mucosite, xerostomia, infecções





## Desenvolvimento

### I. REVISÃO SOBRE OS TRATAMENTOS ANTICANCEROSOS

#### I.1 QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA

A quimioterapia é o tratamento oncológico que consiste no uso de fármacos para parar a degeneração celular. É o tratamento o mais comum devida a sua ação sistêmica. A sua utilização pode ter vários objetivos (Velten, Zandonade & Monteiro de Barros Miotto., 2016; National Cancer Institute, 2015):

- Para curar, destruindo as células atingidas;
- Para controlar, parando ou reduzindo o desenvolvimento das células;
- Para aliviar os sintomas;

As drogas usadas na quimioterapia são citotóxicas ou citostáticas. São classificadas em diferentes grupos (Benedí & Angeles Gomez del Rio, 2006):

- Os Alquilantes, que bloqueiam a replicação da ADN e a transcrição do ARN, e assim a síntese de proteínas e a mitose (exemplo: ciclofosfamida, ifofamida, etc);
- Os antibióticos citotóxicos, que são capazes de influenciar o crescimento de organismos vivos (exemplo: Bleomicina, Doxoubicina, etc);
- Os antimetabolitos, que devido a suas estruturas vão interferir com o metabolismo das células, e então, sobre a síntese de ácido nucleico (exemplo: análogos das pirimidinas ou das purinas, etc);
- Os derivados do platino, como o cisplatino, que vai desenvolver ligações estáveis com o ADN e vai impedir a transcrição e a replicação. Este tipo de fármacos são nefrotóxico;
- Os derivados da camptotecina tem a sua origem de uma árvore de China (*Camptotheca Acuminata*). Vai inibir a replicação da ADN e a síntese da ARN;

Existe uma grande variedade de medicamentos usados na quimioterapia, depende do cancro a tratar. A quimioterapia pode ser usada como um adjuvante, em combinação a outros tipos de tratamentos como a cirurgia ou a radioterapia para melhorar os efeitos ou diminuir os efeitos adversos (Helmy, Patel, Nahas & Rameshwar., 2013).

## **1.2 RADIOTERAPIA**

A radioterapia foi desenvolvida no fim do século XIX com a descoberta dos raios X por Roentgen. As radiações não diferenciam as células saudáveis ou tumorais, irradiando ambas sem distinção. Essas radiações danificam as células, atacando o DNA e bloqueando a proliferação celular. Quebras nas cadeias duplas de DNA são a principal causa de morte celular, mesmo um único DSB é suficiente para matar uma célula ou interromper sua integridade genómica por radioterapia. (figura 1). Num tratamento por radioterapia, é fundamental adaptar as doses das radiações para afetar as células cancerígenas sem danificar as células saudáveis, tendo essas últimas uma maior capacidade de regeneração (Kasat, Sahuji & Joshi., 2010; Baskar, Lee, Yeo & Yeoh., 2012)

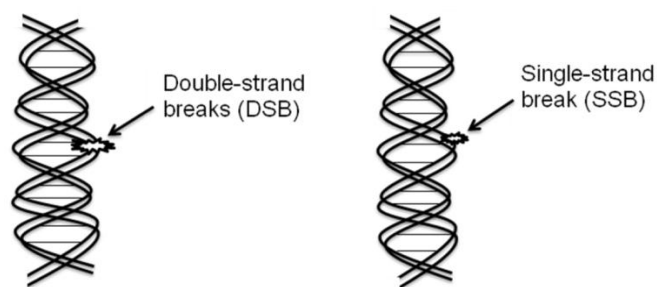


Figura 1: O alvo biológico das radiações em a célula é o DNA (Baskar et al, 2012)

As radiações podem ser usadas antes da cirurgia (terapia neoadjuvante) para reduzir o volume do tumor ou após da cirurgia (terapia adjuvante) para eliminar tecidos residuais (Baskar et al., 2012)

Há principalmente dois tipos de tratamentos de radioterapias: a Braquiterapia (também conhecida como curieterapia ou radioterapia interna) e a radioterapia externa (*External Beam radiation therapy*) (Skowronek, 2017; Baskar *et al.*, 2012).

### I.2.1 Braquiterapia

Na Braquiterapia, fontes radioativas são emitidas no corpo, numa posição onde vai ser o mais eficiente, pode ser colocado permanentemente ou temporariamente. A Braquiterapia é caracterizada por 3 pontos (Skowronek., 2017):

- A duração da irradiação: se as fontes de radiações permanecem no corpo ou não
- O posicionamento das fontes: dentro do tumor no caso de um tratamento temporário ou à perto do tumor se permanente
- A taxa das doses: medido em Gray por horas (Gy/h). *Ultra Low-Dose-Rate* (0,01-0,3 Gy/h) esta usada para um tratamento permanente, enquanto, para um tratamento temporário, a taxa pode ser *Low-Dose-Rate* (LDR), *Pulse-Dose-Rate* (PDR), *Medium-Dose-Rate* (MDR) ou *High-Dose-Rate* (HDR).

Pulse-Dose-Rate (0,5-1.0 Gy/h) é uma modalidade recente que combina as vantagens da Low-Dose-Rate (0,4-2,0 Gy/h) e da High-Dose-Rate (>12 Gy/h).

A Braquiterapia é indicada para o tratamento de vários cancros como, entre outros, o cancro da próstata, da mama, do pulmão, mas recentes estudos mostraram que a Braquiterapia é mais eficaz nos estágios precoce dessas doenças (Kim *et al.* 2016; Skowronek, 2017).

### I.2.2 Radioterapia externa

A teleradioterapia é a forma da radioterapia a mais usada (90%), irradiando os tumores e as células neoplásicas a partir de uma fonte externa ao organismo. As radiações são feitas com fótons (raios x ou raios gama) ou partículas (elétrões, prótons e neutrões). Hoje em dia, o aparelho a mais usada para este tipo de tratamento é o acelerador linear (Kasat *et al.* 2010).

### I.3 CIRURGIA

A cirurgia é, com a quimioterapia e a radioterapia, um dos três pilares da terapia anticancerosa. Há vários tipos de cirurgia (National Cancer Institute, 2015):

- A excisão tradicional com o uso de bisturi pois, o envio no laboratório para analisar a lesão
- A criocirurgia é o uso de azoto líquido ou de árgon gaz para criar extremo frio e destruir a lesão, geralmente usado nos estágios precoces da doença
- A terapia fotodinâmica onde são usados fármacos fotossensíveis, ativados por exposição a algum tipo de luz, matando as células cancerosas. É frequentemente usado para tratar sintomas dos cancros
- A cirurgia com potentes raios lasers para cortar tecidos com extrema precisão ou para reduzir a tamanho de lesões neoplásicas ou de tumores
- Podemos considerar a hipertermia, que consiste na exposição dos tecidos com grande calor para destruir ou reduzir as lesões, mesmo se essa técnica não é muito reconhecida e sujeita a estudos clínicos

### I.4 IMUNOTERAPIA

A imunoterapia é uma variante da quimioterapia que consiste na estimulação do sistema imunitário para lutar contra o cancro. O conceito da imunoterapia não é recente porque os egípcios já pensaram incisar o tumor para provocar uma infeção. No fim do século XIX, o cirurgião William B. Coley observou uma boa evolução clínica de sarcoma ósseo num paciente afetado por uma infeção por *estreptococo*. Assumindo que o sistema imunitário poderia agir sobre o cancro, ele desenvolveu a *toxina de Coley* quem deu boa resposta clínica. Até recentemente, a ideia terapêutica da imunoterapia foi posta de lado a favor de tratamento mais convencional (Granier *et al.* 2016).

Há um conceito muito importante na imunoterapia que é imuno-vigilância, proposto por Paul Ehrlich no início do século XX, que mostrou as interações entre o cancro e o sistema imunitário. Uma especificidade do cancro é escapar à resposta imunitária, conduzindo ao desenvolvimento de tumores significativos quando este fenómeno acontece. Isso é demonstrado pelo fato que os pacientes com imunodeficiência são mais suscetíveis a desenvolver cancro (Helmy *et al.*, 2013).

Os fatores MHC-1 são responsáveis para fazer a diferenciação entre as células cancerosas e as células saudáveis, identificando o TAA que só é expresso por células cancerígenas. Orientar a terapia sobre o TAA através do MHC-1 parece ser uma opção terapêutica ideal.

Outro método é o tratamento por inibição do ponto de controle, caracterizado por o bloqueio da ligação entre a proteína PD-1 (*programmed cell death-1*) expresso na superfície dos linfócitos T e a PDL-1 (*programmed cell death ligand-1*), seu ligando expresso por a célula tumoral. Essa inibição permite o fim da proliferação e a ativação da célula tumoral. A imunoterapia pode ser categorizada em dois pontos (Surendran et al, 2018) (figura 2):

- A passiva com o uso de citocina, anticorpo monoclonal para ativar o sistema imunitário,
- A ativa (vacina, inibidor de ponto de controle) que estimula o sistema imunitário do paciente para destruir as células cancerígenas,

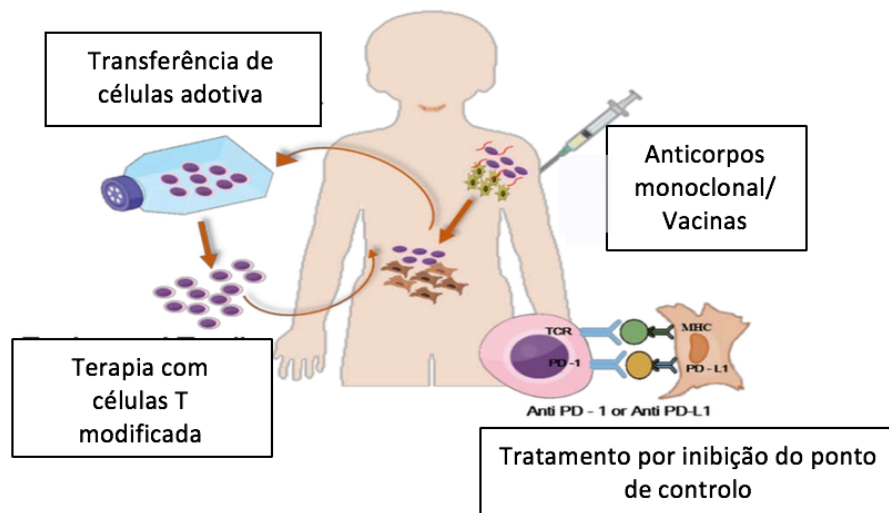


Figura 2: tipo de imunoterapia e mecanismo da morte celular programada (adaptado de Surendran et al., 2018)

## I.5 TERAPIA DIRIGIDA ANTICANCEROSA

O cancro é uma doença difícil a tratar devido a sua capacidade adaptativa: proliferação autónoma, angiogénese induzida por tumor, metastização, etc. Terapia dirigidas podem ser uma opção terapêutica interessante porque são mais seletivas das

células cancerosas, em comparação com quimioterapia citotóxica que são relativamente pouco específicas. Essa seletividade poderia permitir a diminuir a toxicidade e, assim, melhorar o resulta (Chan, Glenney, Furness & Worthington., 2013).

As terapias dirigidas as funcionamento alvejando moléculas (proteínas, recetores ou genes) que têm um papel no desenvolvimento do cancro (Tariman, 2017). Podemos dividir esses fármacos em vários grupos:

- Os anticorpos monoclonais (-mab), que inibe só um alvo (Sibaud & Vigarios, 2015),
- Os inibidores da tirosina kinase (-nib), que têm uma ação sobre vários alvos (Sibaud & Vigarios, 2015),
- Os inibidores do proteasoma (-mib), muito eficaz no tratamento dos mielomas (Tariman, 2017),
- Os fármacos imunomodulador (-mid), que melhora as funções das células do sistema imunitário (Tariman, 2017),

A terapia dirigida parece ter mais tolerado por os pacientes, que a quimioterapia citotóxica, diminuindo a ocorrência de efeito indesejável como alopecia total, a náusea, etc. Mas devido no uso relativamente recente dessa terapia, um acompanhamento medico é necessário para tratar e listar complicações desconhecidas (Sibaud & Vigarios, 2015).

## II. AS MANIFESTAÇÕES ORAIS INDUZIDAS POR OS TRATAMENTOS ANTICANCEROSOS

### II.1 MUCOSITES ORAIS

#### II.1.1 Definição

A mucosite é uma inflamação dolorosa das membranas mucosas que pode ser causada por terapias anticancerosas e pode ser manifestada como hemorragia, inchaço, eritema e ulceração. Este é um dos efeitos colaterais mais comuns da quimioterapia e radioterapia, com 40% dos pacientes tratados por quimioterapia e quase todos os pacientes em tratamento de radioterapia para os cânceres da cabeça e do pescoço. Os fármacos da terapia dirigida podem ser responsáveis para desenvolvimento de mucosites. Entre os diferentes fármacos, os inibidores do recetor EGF são os mais suscetíveis na aparição de mucosite (kanagalingam et al. 2017; Vigarios & Sibaud, 2014).

Essa patologia tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente, causando dor, sangramento, dificuldades alimentares e algumas vezes dificuldades de linguagem. Nos casos mais agudo onde as vias aéreas estão comprometidas, as MO podem causar lesões cerebrais ou a morte do paciente (Wong, 2014).

#### II.1.2 Fisiopatologia

Sonis et al em 1998 desenvolveram um modelo das diferentes fases da patogenia das mucosites induzidas por tratamento anticanceroso (Figura 3) (Lalla, Sonis & Peterson., 2008; Epstein et al. 2012):

1. A iniciação corresponde às lesões diretas dos tratamentos oncológicos (irradiações/quimioterapia) que geram radicais livres (*reactive oxygen species ou ROS*) que vão conduzir a danificação do DNA.
2. Os ROS induzem apoptose celular por dano direto ao DNA e indiretamente pela ativação de fatores de transcrição como NF- $\kappa$ B (fator nuclear - kappa B). O NF- $\kappa$ B estimula muitos genes que levam à síntese de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral

alfa), IL-1 $\beta$  (interleucina-1 beta) e IL-6 (interleucina-6). A formação e potencialização desses mediadores aumenta os efeitos dos fármacos citotóxicos

3. A liberação de citocinas pró-inflamatórias leva a um feedback positivo que amplifica o processo biológico e lesões teciduais iniciadas por radioterapia ou quimioterapia. Durante esta fase, o tecido parece relativamente saudável, pois os efeitos adversos estão concentrados no epitélio basal e na submucosa.
4. As citocinas pró-inflamatórias acabam resultando em danos teciduais complexos em todos os níveis da mucosa, manifestados por ulceração dolorosa. Essas lesões podem ser complicadas por colonização bacteriana, viral ou fúngica.
5. A cicatrização é realizada pela proliferação e diferenciação epitelial, bem como pela restauração da flora microbiana local (Figura 3).

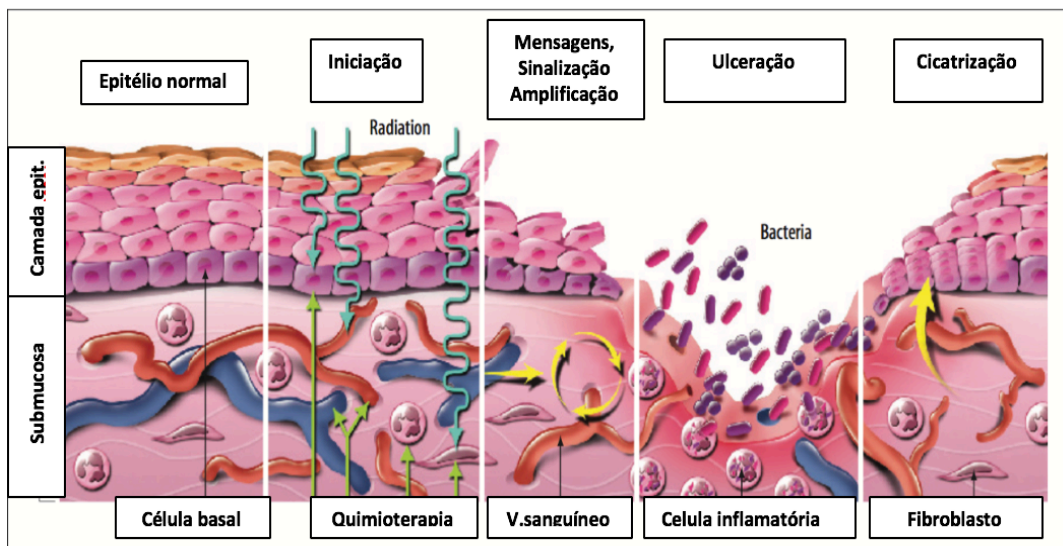


Figura 3: Modelo patobiológico atual em cinco fases da mucosite oral (adaptado de Sonis, 2003)

### II.1.3 Diagnóstico

A organização mundial da saúde (OMS) classifica a gravidade da mucosite oral, com elementos objetivos e subjetivos, em 5 categorias (Wong, 2014):

0. Mucosa sem alterações,
1. Dor ou eritema,



2. Eritema e úlceras,
3. Úlcera onde o paciente só tolera dieta líquida,
4. Úlceras onde o paciente tolera nenhum tipo de alimentação,

Existe também a escala NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) usando um critério clínico e um critério de funcionalidade. Essa escala é mais exata, mas mais complexa a usar em comparação com a escala da OMS (figura 4) (Epstein et al., 2012):

1. Eritemas - sintoma mínimo e alimentação normal
2. Ulcerações desiguais ou pseudomembranas – sintomático com alimentação com dieta modificada
3. Ulcerações confluentes ou pseudomembranas com possibilidade de sangramentos no pequeno trauma – sintomático com alimentação oral difícil
4. Necroses e hemorragia espontânea – sintomático com consequência potencialmente mortal
5. Morte

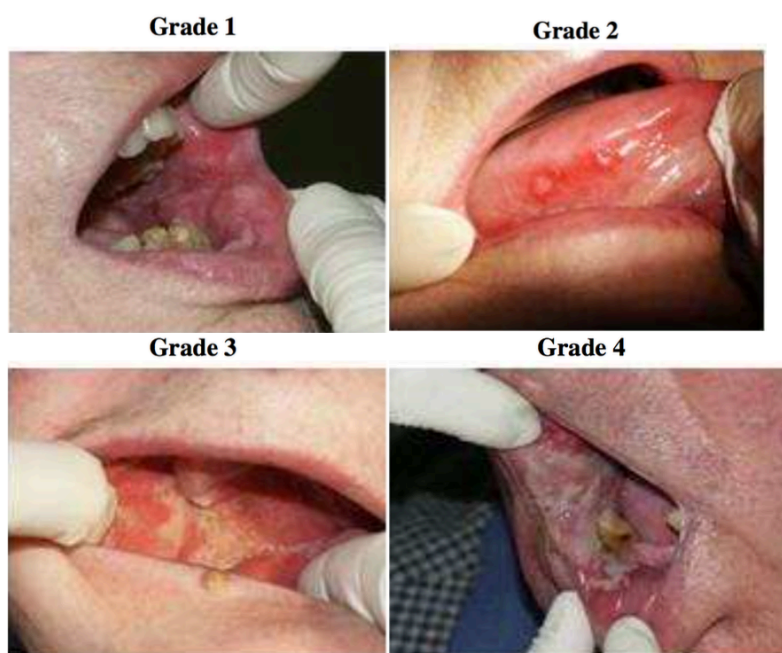


Figura 4: Avaliação clínica do grau das mucosites (Collangettes, Berger, Jadaud & Tequi., 2011)

#### **II.1.4 Fatores de riscos**

O risco de desenvolvimento de uma MO é dependente do tipo do tumor, do tipo de tratamento e das características específicas do paciente. Em geral, MO são mais importantes nos pacientes com cancro da cabeça e do pescoço tratado com radioterapia ou cancro com tratamentos farmacológicos que levam a uma neutropenia, aumentando o risco de infeções (Epstein et al., 2012).

Todos os agentes citotóxicos não têm a mesma toxicidade sobre a mucosa oral:

- Na radioterapia, os riscos aumentam em função do tipo da radioterapia (simultâneo com quimioterapia), da dose administrada e do tempo de exposição (Maria, Heliopoulos & Muanza., 2017);
- Na quimioterapia, o desenvolvimento da mucosite depende do fármaco usado, do número de ciclos, a dose administrada, etc. Como mencionado acima, a concomitância da quimioterapia com a radioterapia é um fator de risco importante (Kempf, Scotté & Krakowski., 2011);
- As moléculas usadas na quimioterapia são preponderantes, os antimetabolitos e os análogos da purina seriam responsáveis de 40 a 60% das mucosites e a quimioterapia seria responsável até 70% das mucosites (Chaveli-Lopez & Bagán-Sebastián., 2016);
- Na terapia dirigida, o tipo do fármaco usado e o recetor alvo represente um fator de risco. Por exemplo, os inibidores mTOR têm o maior potencial citotóxico dos fármacos da terapia dirigida (Basile et al., 2019);

Os fatores de riscos específicos aos pacientes podem promover o desenvolvimento ou influenciar sobre a severidade da mucosite oral são:

- Idade: estudos demonstram que as idades que têm o mais risco são ambos extremos, os pacientes muito jovens e os pacientes muito velho (Basile et al., 2019)

- Genro: as mulheres parecem ser um pouco mais afetadas por mucosite oral (Maria et al., 2017)
- Índice de massa corporal (IMC): pessoas com subnutrição e, então, um IMC baixo (Kempf et al., 2011; Basile et al., 2019)
- Higiene bucal: todas as fontes de infecção como a falta de higiene, periodontite, aparelho ou elemento traumático são fatores muito importante (Epstein et al., 2012; Holt et al., 2015)
- Álcool e tabaco (Maria et al., 2017)
- Xerostomia: a redução do fluxo salivar diminui a proteção do ambiente, e aumenta ao risco de infecção (Holt et al., 2015)
- Comorbidade e imunossupressão: tais como SIDA, diabetes e doença renal (Epstein et al., 2012; Chaveli-lopez & Bagán-Sebastián., 2016)
- Fatores genético: tais como Polimorfismos genéticos associados ao metabolismo de fármacos citotóxicos. Por exemplo polimorfismo nos genes como o fator de necrose tumoral (TNF) parece aumentar a toxicidade de fármacos usadas na quimioterapia como o Fluoro-uracilo (5-FU) (Basile et al., 2019).

### **II.1.5 Consequências**

A mucosite oral é uma fonte de várias complicações para o paciente e tem um impacto significativo na qualidade de vida. A dor é o principal sintoma da mucosite oral e os casos de mucosites agudas podem necessitar o uso de analgésico sistémico, com agentes tópicos, para aliviar a dor. A dor, associada a disgeusia (devido a tratamento oncológico), pode levar a uma importante subnutrição e perda de peso. O outro problema é que lesões na mucosa oral favoriza a passagem de microrganismo podendo levar a diferentes infeções (Lalla et al., 2008; Kempf et al., 2011).

A mucosite oral tem um impacto económico devido a modificação do protocolo e o aumento da duração de hospitalização (Kempf et al., 2011).

A dor devido a mucosite pode levar a vários sintomas como cefaleias, insónia, fadiga e mau humor. Esses sintomas tendem a diminuir a qualidade de vida social do paciente, levando a depressão e baixa auto-estima (Alrashdan & Alkhader., 2017).

### **II.1.6 Tratamentos**

O manejo da mucosite foi objeto de inúmeras publicações. No entanto, nenhum consenso emergiu até agora e as práticas permanecem variadas, incluídos tratamentos preventivos e terapêuticos.

Então, veremos diferentes tipos de tratamentos da OM atuais (Figura 5) (Moneim et al. 2017):

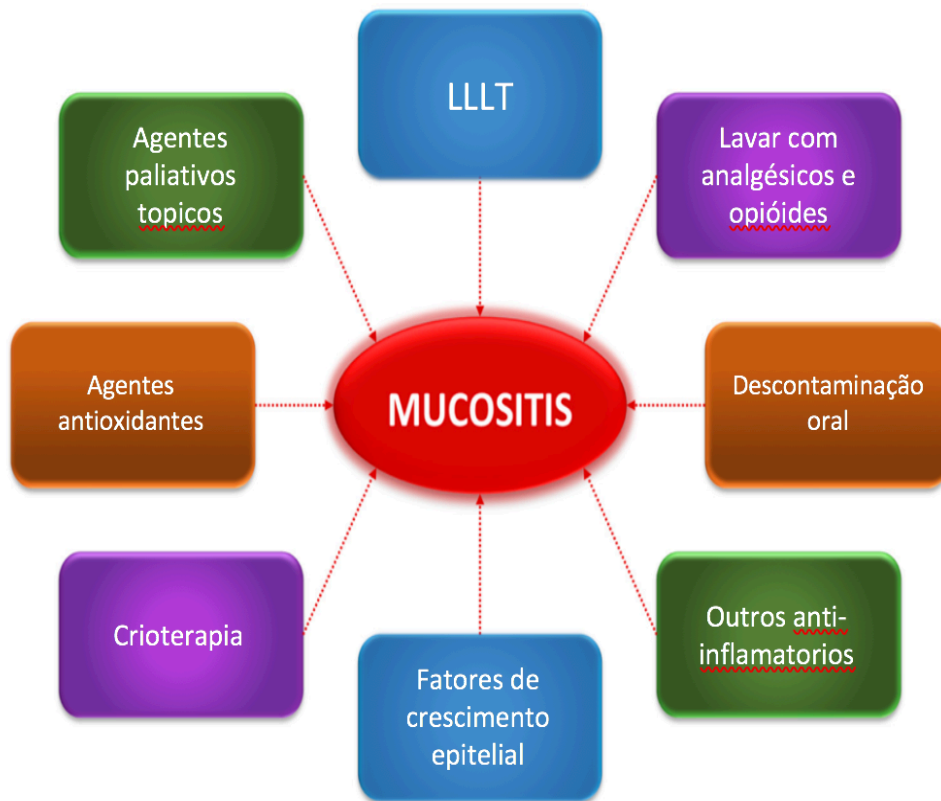


Figura 5: Estratégias atuais para o tratamento da mucosite oral (adaptado de Moneim et al., 2017)

### **II.1.6.1 Higiene oral**

A condição obrigatória para limitar o risco de manifestações orais, e então, de MO é uma higiene oral impecável. É muito importante que o paciente passa por um check-up completo antes de iniciar a sua terapia, as doenças periodontais e dentárias são fatores de risco para o desenvolvimento da mucosite oral (Holt et al. 2015).

### **II.1.6.2 Terapia a laser de baixo nível**

A terapia a laser de baixo nível (LLLT) consiste numa aplicação de luz de baixa energia permitindo de aumentar a rapidez e a qualidade da cicatrização dos tecidos. Seu mecanismo de ação é baseado no aumento da energia celular e na redução dos radicais livres, reduzindo a inflamação e aumentando o metabolismo. A associação multinacional de cuidados de suporte em Oncologia (MASCC) é favorável ao uso de laser nos pacientes tratados com quimioterapia em altas doses com transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) (Jadaud & bensadoun, 2012).

### **II.1.6.3 Crioterapia**

A aplicação de gelo para reduzir a temperatura da boca leva uma diminuição do fluxo sanguíneo, por vasoconstrição, reduzindo a quantidade de fármacos recebido por os tecidos e limitando os danos sobre a mucosa oral. A crioterapia parece eficaz contra MO induzida por quimioterapia com fluorouracil (5FU) ou na quimioterapia com melphalan (Stempniewicz, Ceranowicz & Warzecha., 2019)

### **II.1.6.4 Iodopovidona**

Relativa ao elixir oral, o uso de elixir antisséptico não é recomendado, porque pouco tolerado pelos pacientes e pouco útil, até estágio muito agudo da mucosite. No entanto, há uma exceção, o iodopovidona que parece diminuir a severidade da MO e que não causa danos sobre a mucosa oral (Chaveli-Lopez & Bagán-Sebastián, 2016).

### **II.1.6.5 Fatores de crescimento**

Os fatores de crescimento da células epiteliais e citocinas anti-inflamatórias estimulam a proliferação e diferenciação das células epiteliais. É utilizado para reduzir a incidência, gravidade e duração da mucosite oral em pacientes com hematopatia maligna

tratados com quimioterapia intensiva e/ou radioterapia antes do autoenxerto de células-tronco (Worthington et al. 2017)

## **II.2 XEROSTOMIA**

### **II.2.1 Definição**

A xerostomia define um estado de secura da cavidade bucal e dos lábios sentidos subjetivamente pelo paciente, manifestando-se por uma diminuição do fluxo salivar (ou hiposialia), ou por uma secreção salivar nula ou (asialia). No caso de tratamento oncológico, a xerostomia é principalmente causada pela radioterapia da cabeça e do pescoço (Gil-Montoya, Sylvestre, Barrios & Sylvestre-Rangil., 2016).

As glândulas salivares e especialmente a glândula parótida, por serem compostas principalmente por células acinares, são extremamente radiosensíveis. Por outro lado, os danos indiretos causados pela radiação podem ser responsáveis por alterações na estrutura dos vasos sanguíneos ou na condução nervosa. A intensidade da hiposialia depende da dose das radiações administradas, mas também do volume glandular irradiado (Epstein et al. 2012; Sari, Nasiloki, Paula & Gomez., 2014).

### **II.2.2 Fisiopatologia**

O homem tem três pares de glândulas salivares principais (ou maiores) que secreta a saliva, um fluido que mantém a umidade da cavidade oral, tendo um papel na fala, no paladar e na proteção do meio oral (Porcheri & Mitsiadis, 2019).

- As glândulas parótidas puramente serosas;
- As glândulas mistas submandibulares (ou submaxilares) que secreta saliva sero-mucosa;
- As glândulas sublinguais mistas que secreta saliva com membrana predominantemente mucosa;

A saliva é um fluido compostos por vários elementos como eletrólitos, péptidos, proteínas, lípido, e agentes antimicrobianos. A saliva tem uma função protetora antibacteriana, antiviral e antifúngica para os tecidos moles, o periodonto e as mucosas.

O papel da saliva na proteção dos dentes vem de seus íons cálcios e fosfatos que permite a remineralização do esmalte (Sasportas et al. 2014)

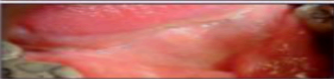

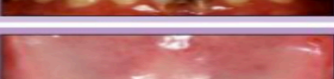


### II.2.3 Diagnostico

A escala de Challacombe permite definir e quantificar visualmente a secura oral do paciente e acompanhar seu progresso ao longo do tempo (tabela 1) (Osailan, Pramanik, Shirodaria, Challacombe & Proctor., 2011). Na consulta o paciente pode se queixar de desconforto devido a halitose, sede, sensação de queimadura na língua, sensação de secura na garganta, dificuldade na fala e na ingestão de alimentos, redução do paladar... (Mohammed, 2014).

O meio de diagnostico o mais usado é a sialometria que é a medida do fluxo salivar (estimulado e não estimulado). A vários outros tais como a medida do ph, a sialografia ou a cintilografia. Atualmente, a sialografia por ressonância magnética e a ultrassonografia parece ser os meios de diagnostico mais eficazes (Aoun, Nasseh & Berberi., 2016).

Tabela 1: A Escala de Challacombe para Secura Oral Clínica

(adaptado de Osailan et al., 2011)

1		Espelho cola a mucosa bucal
2		Espelho cola a língua
3		Saliva espumosa
4		Sem saliva no pavimento da boca
5		A língua mostra papilas encurtadas
6		Alteração da arquitetura da gengiva
7		Aparência vítrea da mucosa oral
8		Língua lobulada/fissurada
9		Caries cervicais
10		Resíduos no palato ou aderente aos dentes

#### **II.2.4 Fatores de risco**

Em primeiro lugar, a xerostomia é condicionada para o estado geral do paciente: idade avançada, doença sistémica (SIDA, diabetes...), uso de fármacos específicos (Benzodiazepine, antihipertensor, opióide...), ansiedade, lesões na mucosa, infeções são exemplos de fatores de riscos relativo ao paciente. O uso da quimioterapia e de fármacos citotóxico pode modificar a quantidade e a natureza da saliva, particularmente quando associada a radioterapia. O consumo de tabaco e o hábito de respirar com a boca aberta, também, aumenta o risco de hiposalia ou de xerostomia (Mohammed, 2014; López-Pintor, López-Pintor, Casañas, de Arriba & Hernandez., 2017).

Mas sobretudo, o desenvolvimento, a severidade e a duração da xerostomia é condicionada, no caso de tratamento com radioterapia, para a dose das radiações (mais de 30Gy pode resultar na xerostomia permanente) e a zona afetada (94 a 100% dos pacientes cuja glândulas salivares maiores foram irradiados) (Wong, 2014).

#### **II.2.5 Consequências**

A irradiação das glândulas salivares provoca danos das mesmas e variações salivares, quantitativamente e qualitativamente, afetando as funções fisiológicas das glândulas e levando problemas na cavidade oral. A ausência da limpeza mecânica da saliva leva a acumulação de restos alimentares e a formação de placa bacteriana, favorecendo o desenvolvimento de caries, de lesões periodontais e de infeções (Porcheri & Mitsiadis, 2019).

Devido ao desenvolvimento de disfunção na mastigação, na fala e no paladar, a xerostomia influencia sobre o estado físico e psíquico, e portanto, na qualidade da vida dos pacientes. De facto, 80% dos pacientes afetados que completaram a radioterapia nos últimos 6 meses consideram que viver nessa situação será complicado (Sasportas et al. 2014).

#### **II.2.6 Tratamentos**

Quando a xerostomia é permanente não há tratamento curativo. O tratamento é então puramente sintomático: visa aliviar os pacientes e desempenha um papel de apoio psicológico. É importante fazer tratamentos paliativos para evitar as potenciais



complicações ligadas a xerostomia. Os processos dos tratamentos paliativos passam para uma gestão da higiene oral perfeita e a remoção dos fatores de riscos como o consumo de álcool e tabaco, colutório com álcool, açúcares, etc (Miranda-Rius, Brunet-Llobert, Lahor-Soler & Farré., 2015).

#### **II.2.6.1 Sialologos**

Os sialagogos estimulam diretamente a excreção e secreção da saliva e, portanto, requerem glândulas salivares funcionais. O sialologo o mais usado é a pilocarpina oral, um fármaco parasinpatomimético que estimula o sistema nervoso parassimpático para induzir a produção de saliva e outros fluidos como lágrimas, fluido gástrico, etc (Miranda-Rius et al, 2015; Riley, Glenny, Hua & Worthington., 2017).

Um tratamento de pelo menos 3 x 5 mg/dia e com uma duração mínima de três meses parece ser o mais eficaz. Entretanto, recomenda-se tentar outros tratamentos locais, devido seus efeitos adversos potenciais. Estes efeitos adversos são: sudorese excessiva, hipotensão, náusea, diarreia, etc. Estes fármacos são contraindicados sobre pacientes com distúrbios pulmonares e doença cardiovasculares (Villa, Connell & Abati., 2014).

#### **II.2.6.2 Substituto da saliva e estimulantes salivares**

Os substitutos da saliva podem ser usados quando não é possível estimular a secreção da saliva porque o parênquima glandular está completamente destruído e não é mais funcional. A maioria dos produtos propostos baseia-se em soluções de carboximetilcelulose para os Estados Unidos, enquanto, em países europeus, os substitutos contêm mucinas de origem animal (bovinos ou porcinos). Eles são comercializados como um spray, gel humidificante, pastilhas ou soluções. O uso de Pastilhas elásticas com xilitol, pasta dentífrica e gel com altas concentrações em fluor são igualmente importante no tratamento da xerostomia. Estudos demonstram os efeitos benéfico do uso de combinação de fármacos/moléculas (Tabela 2) (Miranda-Rius et al., 2015).

Tabela 2: Substitutos salivares, estimulantes salivares de ação local, lubrificantes e protetores. (Adaptado de Miranda-Rius et al., 2015)

Forma farmacêutica	Elixir Bucal Pasta dentífrica Gel Pulverizador Cápsula Comprimido Pastilha elástica
Associação de drogas	Azeite de oliva, <u>Xilitol</u> <u>Sorbitol</u> , <u>Xilitol</u> , <u>Betaine</u> , <u>Alantoina</u> , fluoreto de Sódio <u>Betaine</u> , <u>Aloe Vera</u> , <u>Xilitol</u> , fluoreto de Sódio <u>Ácido Málico</u> , <u>Xilitol</u> <u>Ácido Málico</u> , <u>Xilitol</u> , fluoreto de Sódio <u>Triclosan</u> , fluoreto de Sódio, <u>Aloe Vera</u> , Vitamina E <u>Sorbitol</u> , <u>Xilitol</u> , fluoreto de Sódio, <u>Pantenol</u> , Vitamina E <u>Xilitol</u> , cloreto de Potássio, Cálcio, Magnésio <u>Maltitol</u> , <u>Xilitol</u> , <u>Sorbitol</u> , Lisozima <u>Maltitol</u> , <u>Xilitol</u> , <u>Sorbitol</u> , Lisozima, <u>Lactoferrin</u> , extrato de Colostro, Glucose <u>oxydase</u> , <u>Aloe barbadensis</u> , Minerais <u>Lactoferrin</u> , <u>Lactoperoxidase</u> , lisozima, Glucose oxidase, sódio <u>monofluorofosfato</u> , fluoreto, <u>Xilitol</u> , <u>Aloe Vera</u>

### II.2.6.3 Saliva artificial

Existem agora muitos produtos de saliva artificial cuja ação terapêutica varia muito de paciente para paciente. A saliva artificial ideal deve ser bem tolerada pelas membranas mucosas irradiadas, deve ser rica em flúor, sem açúcar, ter bom sabor, ser ativa não apenas ocasionalmente, mas também ao longo do tempo, ter as propriedades físicas da saliva natural (viscosidade e elasticidade) e ser antissética e antifúngica. (Lysik, Niemirowicz-Laskowska, Bucki, Tokajuk & Mystkowska., 2019)

### II.2.6.4 Agente cito-protetor

Entre os diferentes agentes, o que está usado no caso de xerostomia induzida por radioterapia é a Amifostine que protege as glândulas salivares de danos oxidativos, captando os radicais livres nas células normais sem impedir a morte celular do tumor. A administração intravenosa deste medicamento 15 a 30 minutos antes da sessão de radioterapia reduz a gravidade e a duração da xerostomia e não parece comprometer o controle da doença oncológica (Ma, Rivers, Serra & Singh., 2019)

### **II.2.6.5 Cirurgia**

Uma das técnicas cirúrgicas no tratamento da xerostomia é a transferência da glândula submandibular controlateral para o tumor no espaço submentoniano (fora do campo de irradiação). Esta abordagem protege a glândula salivar dos danos causados pela radiação e preserva as suas funções. Esta técnica é, portanto, uma verdadeira prevenção da xerostomia, mesmo se não permite uma obliteração completa da xerostomia (Zhang et al. 2014).

### **II.2.6.6 Terapia genica**

Foi demonstrado que a transferência do gene que codifica a aquaporina humana (hAQP1) por injeção nos canais de saliva em ratos e suínos resultou num fluxo de saliva correspondente a pelo menos 80% do fluxo de saliva antes do tratamento. Essa tecnologia de transferência gênica pode ser considerada, mas é preciso fazer pesquisas mais fundamental antes que essas técnicas possam ser aplicadas na clínica (Sasportas et al., 2014).

### **II.2.6.7 Radioterapia adaptativa (ART) e Radioterapia com intensidade modulada (IMRT)**

A IMRT e a ART otimizam a distribuição da dose para o volume alvo e economiza tecidos e órgãos saudáveis em risco. Assim, permite uma diminuição significativa da toxicidade tardia para as glândulas salivares, bem como uma diminuição da xerostomia, sem reduzir a qualidade do controlo da doença e do tratamento nem aumentar o risco de recorrência (Han, Lyu, Li & Qiao., 2019)

## **II.3 INFEÇÕES**

### **II.3.1 Infecções fúngica**

Alguns organismos fúngicos e em particular o *Candida Albicans* podem fazer parte da flora comensal da cavidade oral humana. Em condições normais, estes organismos coexistem com outros microrganismos orais e não são a causa de infeções. A candidíase, uma infeção da mucosa oral com leveduras da família *Candida* é, portanto, uma doença oportunista. Sua prevalência aumenta significativamente em pacientes imunodeprimido, com hiposialia ou tecidos danificados. Os tratamentos sistémicos citotóxicos da quimioterapia são responsáveis do desenvolvimento de candidíase em

aproximadamente 40% dos pacientes tratados. Em pacientes tratado com radioterapia da cabeça e pescoço a prevalência vai até 100% (Kawashita et al., 2018). No entanto, espécies não-albicanas (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*) estão a surgir e complicar o tratamento da candidíase (Quindós et al., 2019).

### II.3.1.1 Fisiopatologia

O desenvolvimento da candidíase oral é o resultado de uma mudança na relação entre os fatores de virulência da levedura e as defesas do hospedeiro. A proliferação e subsequente desenvolvimento da *Candida* se deva tanto a fatores relacionados com o próprio cancro como aos efeitos secundários dos tratamentos do cancro. Os agentes citotóxicos administrados durante a quimioterapia, radiação e doença maligna induzem alterações na mucosa oral (Figura 6) (Quindós et al., 2019).

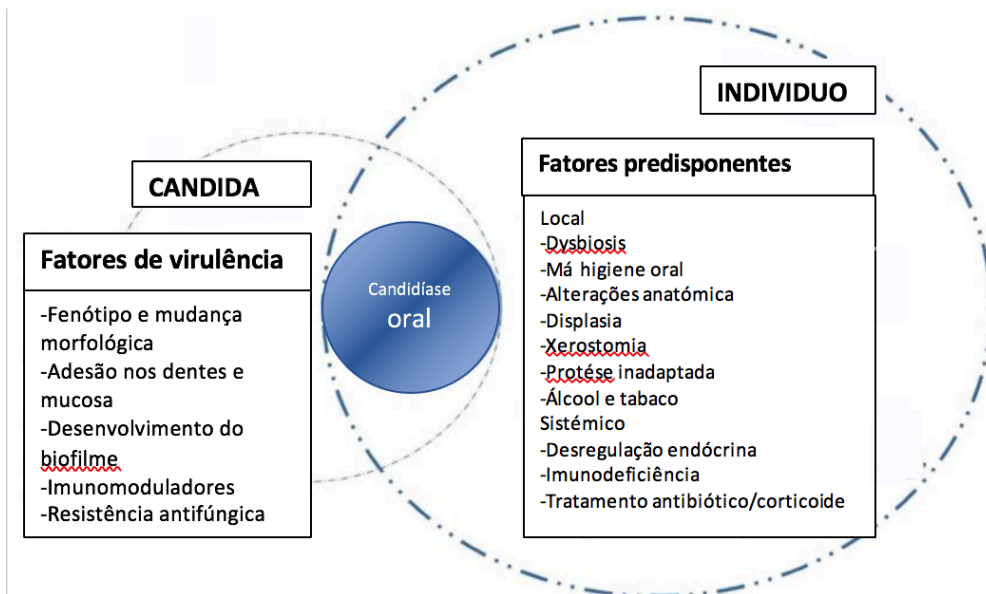


Figura 6: Fatores predisponentes do hospedeiro e fatores de virulência de *Candida* envolvidos na patogênese da candidíase oral (adaptado de Quindós et al., 2019)

Podemos constatar que os fatores de risco são muito semelhantes aos da mucosite oral: pacientes muito jovens e muito velhos, genro, consumo de álcool e tabaco, IMC baixo, má higiene oral, entre outros (Kempf et al., 2011).

### II.3.1.2 Diagnostico

A candidíase pode apresentar várias formas, mas a forma induzida por tratamento oncológico é a candidíase orofaríngea que pode afetar a língua e os tecidos mucosos até a faringe. Apresenta duas variações, a forma pseudomembranosa que se caracteriza por manchas brancas disseminadas, é a forma eritematosa que se manifesta por placas vermelhas (Figura 7). A candidíase oral é principalmente diagnosticada clinicamente (Jabra-Rizk *et al.*, 2016).

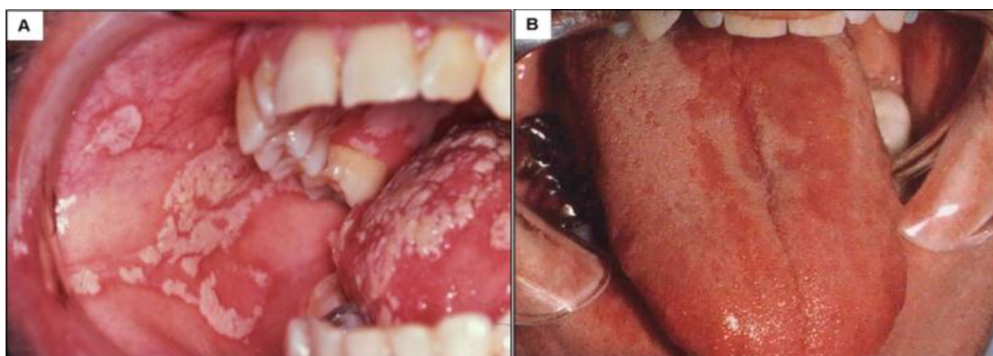


Figura 7: (A) Forma pseudomembranosa; (B) Forma eritematosa (Jabra-Rizk *et al.*, 2016)

### II.3.1.3 Tratamentos

Há três classes de fármacos que são principalmente usados (Von lilienfeld-Toal, Wagener, Einsele, Cornely & Kurzai., 2019):

- A Anfotericina B (Polieno) que se liga ao ergosterol para formar poro permitindo que os íons escapem da célula. O seu uso é sistêmico e leva a vários efeitos adversos devido a sua toxicidade;
- Os Azois que inibem a formação de ergosterol, destruindo a membrana celular do fungo. Os Azois são hepatotóxicos e têm números interações medicamentosas;
- As Echinocandinas que inibam a síntese da parede celular. Têm poucas interações com outros fármacos e são, geralmente, bem toleradas;

O problema dos tratamentos antifúngico tópico e sistémico é a resistência natural dos biofilme e a capacidade adaptativa das espécies *cândidas* levando a uma resistência contra esses tratamentos.

A Terapia Fotodinâmica antimicrobiana parece ter uma boa resposta no tratamento da candidíase oral, inativando os microrganismos. A aplicação de luz específica sobre um agente fotosensibilizador (AF) permite, com oxigénio, no desenvolvimento de espécies reativas de oxigénio conduzindo na morte dos microrganismos (Carmello *et al.* 2016).

### **II.3.2 Infecções virais**

O vírus mais implicado nas manifestações orais são os vírus Herpes Simplex Virus (HSV-1), Varicella Zoster Virus (VZV) e o citomegalovirus (CMV), o mais prevalente dos três sendo o HSV-1. Esses são frequentemente diagnosticados sobre pacientes submetidos a quimioterapia e durante período de imunossupressão (Wong, 2014)

#### **II.3.2.1 Fisiopatologia**

O genoma do HSV-1 se replica no núcleo das células epiteliais. O herpes pode apresentar-se como uma infecção primária ou mais frequentemente como reativação de um vírus latente durante períodos de imunossupressão e quimioterapia intensiva (Kennedy, Rovnak, Badani & Cohrs, 2015)

#### **II.3.2.2 Diagnostico**

As lesões podem aparecer em qualquer parte da cavidade oral (gengiva, língua, bochecha, véu palatino), mas na maioria das vezes elas aparecem exo-bucalmente no lábio. Os sinais prodrômicos precedem o aparecimento da lesão herpética: formigamento, prurido, sensação de queimadura ou mesmo dor. Múltiplas vesículas orais e periorais, agrupadas entre si, estourando rapidamente para dar lugar a múltiplas ulcerações e crostas (Chi *et al.*, 2015) (Figura 8).



Figura 8: Herpes Labialis (esquerda) & Herpes gingivostomatitis (direita) (adaptado de Crimi et al., 2019)

### II.3.2.3 Tratamento

O tratamento pode ser profilático ou curativo (Wong., 2014)

O tratamento profilático:

- com Aciclovir 400 mg, três vezes por dia;
- com Valaciclovir 500 mg, duas vezes por dia;

O tratamento curativo passa por:

- Aciclovir intravenoso (5mg/kg) ou em comprimidos de 200 a 400 mg, 3 a 5 vezes por dia;
- O Valaciclovir não pode ser usado em intravenosa, deve ser em comprimido duas vezes por dia;
- Em caso de resistência, Famciclovir ou Cidofovir podem ser usados;

## II.4 DISGEUSIA

### II.4.1 Definição

O sabor é uma sensação que inclui cinco sabores básicos: doce, salgado, amargo, ácido e umami (japonês para delícia). A percepção dos sabores é um fenómeno complexo que combina aroma e gosto. O gosto propriamente dito é só a percepção dos sabores pelos recetores gustativos da cavidade oral e da faringe. Os recetores de sabor, que são as papilas gustativas, concentram-se principalmente na língua. (Barlow & Klein., 2015)

Há diferentes tipos de disgeusia que podem ser classificados em duas características: quantitativo e qualitativo (Kumbargere Nagraj *et al.*, 2017).

- Quantitativo: hipogeusia e ageusia, respetivamente a diminuição do paladar e a ausência do paladar;
- Qualitativo: podemos distinguir a torquegeusia (sensação de queimadura), heterogeusia (todos os alimentos têm o mesmo sabor), fantogeusia (sabor sem estímulo), entre outros;

#### **II.4.2 Fisiopatologia**

A disgeusia é uma complicação frequente da terapia do cancro, podendo ser induzida por radioterapia, quimioterapia e mesmo na terapia dirigida. Na Radioterapia, a alteração do paladar é comum em 75% dos pacientes tratados. A disgeusia pode ocorrer por irradiação acima de 30 Gy. A perda de sabor é geralmente transitória, o grau e tempo de recuperação do sabor dependendo da dose de radiação recebida. Em geral, o sabor reaparece cerca de 1 ano após o fim da irradiação. Dois mecanismos de ação podem estar na origem destes distúrbios gustativos (Irvine, Dwivedi, Nutting & Harrington., 2014)

- a hiposialia/asialia induzida por radiação e a modificação qualitativa da saliva impedem o transporte e a solubilização dos estimulantes gustativos, causando assim uma diminuição da excitabilidade das papilas gustativas, dificultando a percepção de comida.
- alteração direta do epitélio vestibular pelo efeito direto da radiação em as papilas gustativas e as fibras nervosas que as inervam. Histologicamente, as células das papilas gustativas apresentam sinais de degeneração e atrofia, impedindo seu bom funcionamento.



A quimioterapia também afeta o paladar, a prevalência dos pacientes submetidos a quimioterapia seria de 70%. As razões da disgeusia induzida por quimioterapia não são bem compreendidas e mais pesquisas devem ser feitas para obter resultados mais conclusivos, mas temos duas hipóteses (Murtaza, Hichami, Khan, Ghiringhelli & Khan., 2017):

- Distúrbios no microbioma leva a inflamações e a mudança no paladar. A quimioterapia levando frequentemente esses distúrbios do microbioma, podemos assumir que a disgeusia nos pacientes tratados seria um dos resultados.
- O zinco tem um papel importante na percepção do paladar, é possível que fármacos leva a ligação do zinco com outros metais, diminuindo a quantidade de zinco e conduzindo a perda do paladar

A tomada de fármacos da terapia dirigida como os inibidores mTOR, anti-EGFR e os inibidores da tirosine kinase são responsáveis para a perda do paladar. O mais prevalente é o sunitinib (inibidor da tirosine kinase).

### **II.4.3 Diagnostico**

Vários sistemas de avaliação têm sido utilizados para determinar a severidade da disgeusia: os Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.0 e a Escala de Acuidade Total do Sabor Subjetiva (STTA). Ambas escalas destacam o grau da disgeusia é uma mudança na dieta. Essas escalas são medidas com o ajuda da Gustometria química, que consiste na aplicação de agente químico nas diferentes localizações da boca. Essas medidas permitem de localizar as mudanças do paladar na boca (Scordo *et al.* 2017) (Tabela 3).

Tabela 3: Sistemas de Pontuação para Avaliação de Distúrbios Gustativos (Scordo et al. 2017)

	CTCAE v. 4.0	Escala da Acuidade Subjetiva do Gosto Total (STTA)
Grau 0	Nada	Sem alteração da acuidade gustativa
Grau 1	Alteração do sabor, não mudança na dieta	Perda ligeira de acuidade gustativa, mas não inconveniente na vida diária
Grau 2	Alteração do sabor com mudança de dieta; sabor desagradável com perda de gosto	Perda moderada de acuidade gustativa, às vezes inconveniente na vida diária
Grau 3	-	Perda severa de acuidade gustativa, frequentemente inconveniente na vida diária
Grau 4	-	Perda quase total ou total do sabor

#### II.4.4 Fatores de risco

Os fatores de riscos para a disgeusia são múltiplos e são quase semelhante os mesmos para a disosmia. Os principais fatores para a disgeusia são a xerostomia e história de ferida no nariz ou na cara e história de infeções dos ouvidos. Os outros fatores de riscos menos significativos são a etnias, o genro, o tabagismo, o alcoolismo, a idade e a higiene oral (Rawal, Hoffman, Bainbridge, Huedo-Medina & Duffy., 2016).

#### II.4.5 Consequências

As perturbações do paladar têm efeitos negativo no estado nutricional do paciente e estão associadas à perda de peso, deficiências nutricionais e redução das defesas imunitárias. As consequências para estes pacientes são muitas vezes fatores agravantes da doença, não melhorando o seu prognóstico. Além disso, as refeições são simultaneamente um momento de prazer e um momento de partilha, razão pela qual a redução da percepção do gosto pode ter efeitos significativos no comportamento sociológico e no estado psicológico dos doentes (Boltong *et al.*, 2014)

#### II.4.6 Tratamentos

Poucas terapias têm demonstrado um benefício real na gestão da disgeusia. O uso profilático de fatores de crescimento de queratinócitos, redutor dos radicais livres ou de analgésico é de valor limitado na prevenção da disgeusia. O benefício da suplementação com zinco é sugerido por vários estudos que visam melhorar a percepção

do paladar e reduzir os efeitos nocivos da disgeusia, particularmente em paciente com defeito em zinco confirmado (Scordo et al. 2017)

## **II.5 OSTEONECROSE**

### **II.5.1 Definição**

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é a complicação dos tratamentos anticancerosos a mais severa. Quando a ONM é induzida pela radioterapia da cabeça e do pescoço, falamos de osteoradionecrose (ORN). A ORN aparece geralmente após 2 ou 3 anos após o fim do tratamento (Sari *et al.*, 2014)

A osteonecrose pode desenvolver-se devido ao uso de agentes químicos. Os mais conhecidos são os Bifosfonatos (BP), mas outras moléculas como as antiangiogénicas da terapia dirigida (bevacizumab, sunitinib). Nesta situação vamos falar de osteoquimionecrose (OCM) (Sibaud & Sigarios, 2015).

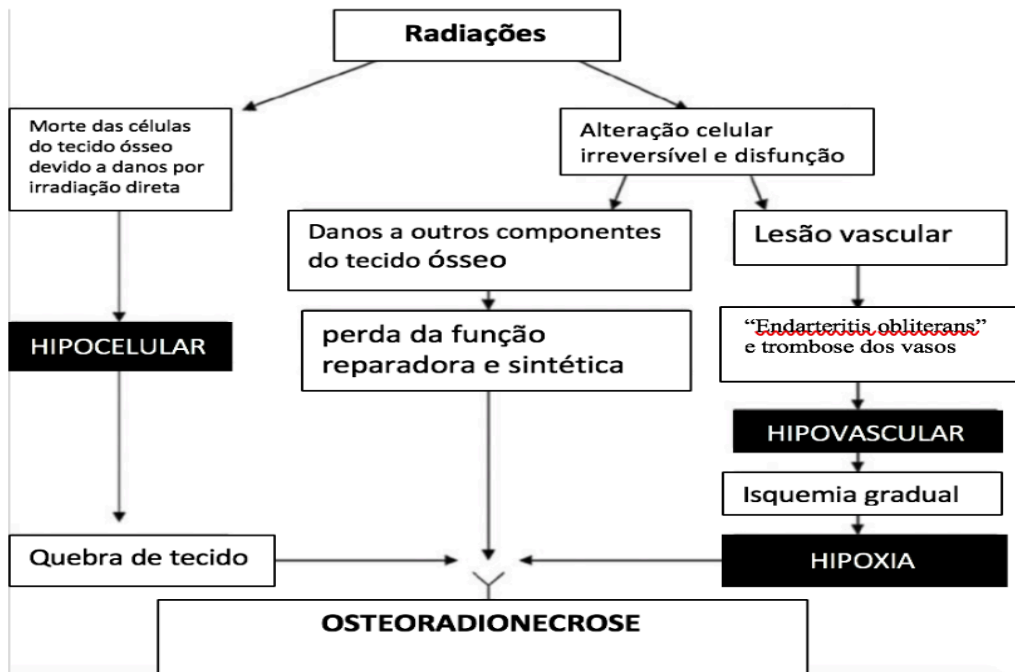
### **II.5.2 Fisiopatologia**

#### **II.5.2.1 Fisiopatologia da ORN**

Diferentes teorias foram desenvolvidas ao longo das décadas (Nadella, Kodali, Guttikonda & Jonnalagadda., 2015):

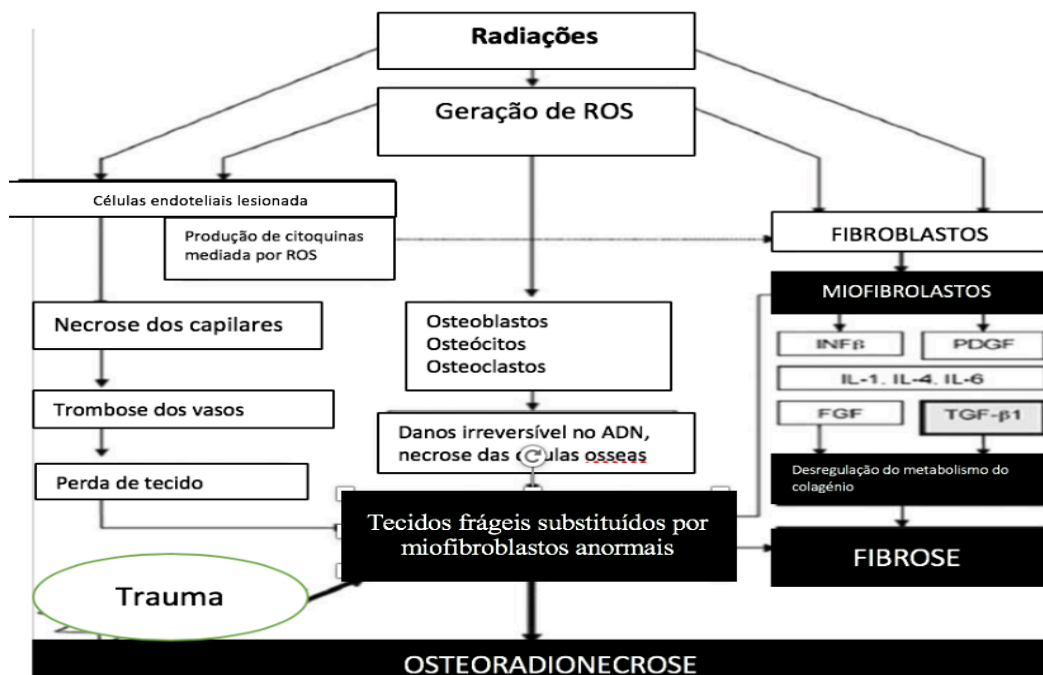
- Em 1970, Meyer propôs uma teoria baseada em três fatores responsáveis pelo desenvolvimento da ORN: irradiação superior a uma dose crítica, traumatismo local e infeção, considerando a ORN como a infeção de um osso irradiado pela flora oral após a formação de uma porta de entrada por trauma;
- Em 1983, Marx propôs a teoria Hipoxico-Hipovascular-Hipocelular (3H) com a sequência seguinte: irradiação, desenvolvimento de um tecido 3H, destruição dos tecidos e feridas sem cicatrização (figura 9);

Figura 9 : Teoria 3H propôs por Marx (Nadella et al., 2015)



- A teoria da fibrose induzida por radiações foi desenvolvida em 2004, baseada sobre a ativação e desregulação da atividade fibroblástica, levando a um tecido atrófico no sítio das radiações (figura 10);

Figura 10: Teoria da fibrose induzida por radiações (Nadella et al., 2015)



### II.5.2.2 Fisiopatologia da OQN

A fisiopatologia da OQN permanece duvidosa, mas suposição e estudos são feitas para obter clarificação. Em relação aos BPs, várias sugestões foram feitas (Chaveli-Lopez., 2014):

- O principal efeito dos bisfosfonatos é induzir a apoptose osteoclástica, resultando na diminuição da reabsorção óssea. O acúmulo de bisfosfonatos no osso, a inibição osteoclástica e o bloqueio da remodelação óssea seriam responsáveis pela formação da osteonecrose;
- A inibição do ciclo homeostático enfraqueceria a matriz óssea, facilitando a progressão da osteonecrose;
- Uma hipótese baseia-se na ação antiangiogénica das BPs, resultando em uma diminuição da vascularização óssea com o desenvolvimento de osteócitos necrosados, essa teoria esta ligada com paciente tratado por fármacos antiangiogénicos da terapia dirigida (bevacizumab);

### II.5.3 Diagnostico

O aspeto clínico da osteonecrose é muito variável e a sintomatologia não é muito específica: pode ser assintomática ou causar dor severa até e incluindo perda de sensibilidade geralmente na região do nervo alveolar inferior, dependendo da extensão da necrose (tabela 4) (Omolehinwa & Akintoye., 2016).

Tabela 4: *Classificação das osteonecroses (Omolehinwa & Akintoye., 2016)*

Estágio	comprimento do osso afetado e estruturas associadas	Presencia/ausência de sintomas	Tratamentos
1	<2,5 cm	Assintomático	Apenas tratamento medicamentoso
2	>2,5cm	Assintomático incluem fratura patológica e/ou envolvimento do nervo dentário inferior	apenas tratamento medicamentoso; exceto no caso da presença de septicemia dentária e de osso fragmentado/necróticos
3	>2,5cm	Sintomático nenhuma outra característica da necrose óssea. No entanto, os sintomas persistem mesmo com tratamento medicamentoso	Desbridamento de fragmento/osso necrótico retalho pedicular local
4	>2,5cm	Sintomático Fratura patológica. Envolvimento do nervo dentário inferior e/ou fístula <u>orocutânea</u>	Reconstrução com retalho livre se a saúde geral do paciente permitir

#### **II.5.4 Fatores de risco**

Há múltiplos fatores de risco para as osteonecroses, alguns comuns e outro específicos ao tipo da doença (OQN/ORN). Os fatores comuns são: tabagismo, alcoolismo, má higiene oral, malnutrição, doença e cirurgia dentária, a presença de outras doenças como o diabetes ou a obesidade por exemplo. A mandíbula tem mais risco que o maxilar devido a um tipo ósseo mais denso. Os fatores de risco específicos a ORN são dependentes das doses de radiações e da proximidade entre a tumor e o osso, enquanto os fatores da OQN são relacionados ao tipo de moléculas usados (BPs) e da duração do tratamento. Parece obvio que o uso concomitante da radioterapia e da quimioterapia aumenta o risco de desenvolver osteonecrose (Chaveli-Lopez., 2014; Nadella *et al.*, 2015)

#### **II.5.5 Consequências.**

Osteonecroses tem um impacto na qualidade da vida, especialmente nos estágios sintomáticos, variando da dor a fratura, incluindo ulcerações, problema para comer e falar, deformação na cara (Miksad et al., 2011).

#### **II.5.6 Tratamentos**

A prevenção e a eliminação dos fatores de risco, das infeções é fundamental. Nesse sentido o uso de bochecho com clorhexidina, de antibiótico sistémico, a otimização é uma primeira etapa no tratamento da osteonecrose. É particularmente eficaz se a doença esta num estado precoce (Epstein *et al.*, 2012).

Podemos classificar os tipos de tratamentos em função do estágio da doença (Rosella, Giardino, Cicalini, Piccoli & Pompa., 2016)

- Estágio 1: como mencionado acima, consiste em tratamento farmacológico (antibiótico, analgésico, antissético, anti-inflamatório) e na limitação dos fatores de risco. A terapia com laser de baixo nível parece ter um efeito sobre a regeneração osteoblástica, a estimulação linfática e o crescimento dos capilares sanguíneo;
- Estágio 2: em caso de osso necrótico (com ou sem fistula), o protocolo é de lavar a zona com antissético e cobrir com pasta 3 vezes por dia;

- Estágio 3: após duas semanas com tratamento anti-inflamatório, a cirurgia de desbridamento é a opção recomendada, estando o mais conservador possível. Antibiótico e anti-inflamatório deve ser administrado;
- Estágio 4: Osteotomia são a solução para casos severo, mas esta indicada somente se vai melhorar a qualidade da vida do paciente. No caso onde a cirurgia não dá bons resultados, ou se o paciente na quiser continuar, a cirurgia conservadora deve ser aplicada para evitar a doença de progredir





## **Conclusão**

Hoje, na luta contra o cancro, o arsenal terapêutico é cada vez mais amplo e variado. Apesar de uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do cancro e do desenvolvimento de tratamentos oncológicos mais específicos e eficazes, alguns dos seus efeitos secundários, particularmente na cavidade oral, permanecem inevitáveis.

O medico dentista tem, portanto, um papel fundamental na prevenção e/ou tratamento das sequelas orais secundárias dessas terapias, daí a importância de ter o paciente tratado pelo seu dentista antes, durante e após o seu tratamento. O principal objetivo é evitar a ocorrência de complicações relacionadas a esses tratamentos e, assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

É fundamental que os dentistas tenham acesso a estes conhecimentos para evitar ações e cuidados que possam agravar as situações. Para ter informações várias normas e referencias específicas foram desenvolvidas por principais organizações de saúde, permitindo aos dentistas de tratar este tipo de pacientes.

É muito importante que o dentista esteja em contacto com médicos de outras especialidades (oncólogo, cirurgião...) e os hospitais vizinhos para adotar uma abordagem pluridisciplinar de cada paciente.

A acessibilidade de certos tratamentos pode causar problemas para os pacientes com estádios patológicos avançada, forçando-os a fazer longas distâncias até hospitais ou clínicas especializadas. Essas situações podem ser perigosas, é ainda mais importante para os dentistas liberais de ter bom conhecimentos para detetar, prevenir e tratar as manifestações e complicações orais do cancro.

Por todas essas razoes, a criação de medidas preventivas relativas à possibilidade de desenvolver doenças orais em pacientes com cancro submetidos a terapia anticancerosa é essencial na manutenção destas pacientes, e todos os clínicos tendem em concordar com este ponto.



## Bibliografia

Abdel Moneim, A. E., Guerra-Librero, A., Florido, J., Shen, Y. Q., Fernández-Gil, B., Acuña-Castroviejo, D., & Escames, G. (2017). Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051003>

Alrashdan, M. S., & Alkhader, M. (2017). Psychological factors in oral mucosal and orofacial pain conditions. *European journal of dentistry*, 11(4), 548–552. doi:10.4103/ejd.ejd\_11\_17

Alsakran Altamimi M. (2014). Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *African health sciences*, 14(3), 736–742. doi:10.4314/ahs.v14i3.33

Aoun, G., Nasseh, I., & Berberi, A. (2016). Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome : An overview. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(4), 278–284. doi:10.4103/2231-0762.186802

Basile, D., Di Nardo, P., Corvaja, C., Garattini, S. K., Pelizzari, G., Lisanti, C., ... Puglisi, F. (2019). Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers*, 11(6), 857. <https://doi.org/10.3390/cancers11060857>

Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>

Barlow, L. A., & Klein, O. D. (2015). Developing and regenerating a sense of taste. *Current topics in developmental biology*, 111, 401–419. doi:10.1016/bs.ctdb.2014.11.012

Boltong, A., Aranda, S., Keast, R., Wynne, R., Francis, P. A., Chirgwin, J., & Gough, K. (2014). A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PloS one*, 9(7), e103512. doi:10.1371/journal.pone.0103512

Carmello, J. C., Alves, F., G Basso, F., de Souza Costa, C. A., Bagnato, V. S., Mima, E. G., & Pavarina, A. C. (2016). Treatment of Oral Candidiasis Using Photodithazine®-Mediated Photodynamic Therapy In Vivo. *PloS one*, 11(6), e0156947. doi:10.1371/journal.pone.0156947

Chan, K. K. W., Glenny, A. M., Furness, S., & Worthington, H. V. (2013). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: Targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010341>

Chaveli-López B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(1), e81–e90. doi:10.4317/jced.51337

Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), e201–e209. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>

Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(8), CD010095. doi:10.1002/14651858.CD010095.pub2

Groupe pour la prévention des infections en cancérologie. (2011). *Procedure prevention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites*. V3(Octobre), 1–13.

Crimi, S., Fiorillo, L., Bianchi, A., D'Amico, C., Amoroso, G., Gorassini, F., ... Cicciù, M. (2019). Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses*, 11(5), 463. doi:10.3390/v11050463

Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., ... Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(6), 400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>

Gil-Montoya, J. A., Silvestre, F. J., Barrios, R., & Silvestre-Rangil, J. (2016). Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 21(3), e355–e366. doi:10.4317/medoral.20969

- Granier, C., Karaki, S., Roussel, H., Badoual, C., Tran, T., Anson, M., ... Tartour, E. (2016). Cancer immunotherapy: Rational and recent breakthroughs. *Revue de Medecine Interne*, 37(10), 694–700. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.023>
- Han, N., Lyu, X., Li, G., & Qiao, Q. (2019). Impact of adaptive intensity-modulated radiotherapy on the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiation oncology (London, England)*, 14(1), 151. doi:10.1186/s13014-019-1350-9
- Helmy, K. Y., Patel, S. A., Nahas, G. R., & Rameshwar, P. (2013). Cancer immunotherapy: Accomplishments to date and future promise. *Therapeutic Delivery*, 4(10), 1307–1320. <https://doi.org/10.4155/tde.13.88>
- Holt, E. R., Potts, T., Toon, R., & Yoder, M. (2015). Oral Manifestations of Cancer Therapies: Advice for the Medical Team. *Journal for Nurse Practitioners*, 11(2), 253–257. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.09.010>
- Irune, E., Dwivedi, R. C., Nutting, C. M., & Harrington, K. J. (2014). Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*, 40(9), 1106–1117. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.011>
- Jabra-Rizk, M. A., Kong, E. F., Tsui, C., Nguyen, M. H., Clancy, C. J., Fidel, P. L., Jr, & Noverr, M. (2016). Candida albicans Pathogenesis: Fitting within the Host-Microbe Damage Response Framework. *Infection and immunity*, 84(10), 2724–2739. doi:10.1128/IAI.00469-16
- Jadaud, E., & Bensadoun, R. J. (2012). Low-level laser therapy: A standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Therapy*, 21(4), 297–303. <https://doi.org/10.5978/islsm.12-RE-01>
- Kanagalingam, J., Chopra, A., Hong, M. H., Ibrahim, W., Villalon, A., & Lin, J.-C. (2017). Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy. *Oncology Reviews*, 11(2), 81–86. <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.341>
- Kasat, V., Sahuji, S., & Joshi, M. (2010). *Radiotherapy : An Update*. 26–30.

Kawashita, Y., Funahara, M., Yoshimatsu, M., Nakao, N., Soutome, S., Saito, T., & Umeda, M. (2018). A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis?. *Medicine*, 97(44), e13073. doi:10.1097/MD.00000000000013073

Kempf, E., Scotté, F., & Krakowski, I. (2011). *Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications*. XX, 514–519.

Kennedy, P. G., Rovnak, J., Badani, H., & Cohrs, R. J. (2015). A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *The Journal of general virology*, 96(Pt 7), 1581–1602. doi:10.1099/vir.0.000128

Kim, H., Kim, J. Y., Kim, J., Park, W., Kim, Y. S., Kim, H. J., & Kim, Y. B. (2016). Current status of brachytherapy in Korea: A national survey of radiation oncologists. *Journal of Gynecologic Oncology*, 27(4), 1–11. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e33>

Kumbargere Nagraj, S., George, R. P., Shetty, N., Levenson, D., Ferraiolo, D. M., & Shrestha, A. (2017). Interventions for managing taste disturbances. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD010470. doi:10.1002/14651858.CD010470.pub3

Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 61–77. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>

Lombaert, I. M. A., Brunsting, J. F., Wierenga, P. K., Faber, H., Stokman, M. A., Kok, T., ... Coppes, R. P. (2008). *Rescue of Salivary Gland Function after Stem Cell Transplantation in Irradiated Glands*. *PLoS ONE*, 3(4), e2063. doi:10.1371/journal.pone.0002063

López-Pintor, R. M., López-Pintor, L., Casañas, E., de Arriba, L., & Hernández, G. (2017). Risk factors associated with xerostomia in haemodialysis patients. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 22(2), e185–e192. doi:10.4317/medoral.21612

- Łysik, D., Niemirowicz-Laskowska, K., Bucki, R., Tokajuk, G., & Mystkowska, J. (2019). Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3199. doi:10.3390/ijms20133199
- Ma, S. J., Rivers, C. I., Serra, L. M., & Singh, A. K. (2019). Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World journal of clinical oncology*, 10(1), 1–13. doi:10.5306/wjco.v10.i1.1
- Maria, M. H., Eliopoulos, N., & Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front. Oncol.* 7:89. doi: 10.3389/fonc.2017.00089
- Miksad, R. A., Lai, K. C., Dodson, T. B., Woo, S. B., Treister, N. S., Akinyemi, O., ... Swan, J. S. (2011). Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *The oncologist*, 16(1), 121–132. doi:10.1634/theoncologist.2010-0183
- Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Farré, M. (2015). Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *International journal of medical sciences*, 12(10), 811–824. doi:10.7150/ijms.12912
- Murtaza, B., Hichami, A., Khan, A. S., Ghiringhelli, F., & Khan, N. A. (2017). Alteration in Taste Perception in Cancer: Causes and Strategies of Treatment. *Frontiers in physiology*, 8, 134. doi:10.3389/fphys.2017.00134
- National Cancer Institute (2015) Chemotherapy to Treat Cancer was originally published by the National Cancer Institute. Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
- Nadella, K. R., Kodali, R. M., Guttikonda, L. K., & Jonnalagadda, A. (2015). Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 14(4), 891–901. doi:10.1007/s12663-015-0762-9

Omolehinwa, T. T., & Akintoye, S. O. (2016). Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. *Dental clinics of North America*, 60(1), 265–277. doi:10.1016/j.cden.2015.08.009

Osailan, S., Pramanik, R., Shirodaria, S., Challacombe, S., & Proctor, G. (2010). *Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness*. *Oral Diseases*, 17(1), 109–114. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01715.x

Porcheri, C., & Mitsiadis, T. A. (2019). *Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands*. University of Zurich, Institute of Oral Biology, Plattenstrasse 11, CH-8032 Zurich, Switzerland. *Cells* 2019, 8(9), 976; <https://doi.org/10.3390/cells8090976>

Quindós, G., Gil-Alonso, S., Marcos-Arias, C., Sevillano, E., Mateo, E., Jauregizar, N., & Eraso, E. (2019). Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 24(2), e172–e180. doi:10.4317/medoral.22978

Rawal, S., Hoffman, H. J., Bainbridge, K. E., Huedo-Medina, T. B., & Duffy, V. B. (2016). Prevalence and Risk Factors of Self-Reported Smell and Taste Alterations: Results from the 2011-2012 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Chemical senses*, 41(1), 69–76. doi:10.1093/chemse/bjv057

Riley, P., Glenny, A. M., Hua, F., & Worthington, H. V. (2017). Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012744>

Riley, P., Glenny, A. M., Worthington, H. V., Littlewood, A., Fernandez Mauleffinch, L. M., Clarkson, J. E., & McCabe, M. G. (2017). Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD011990. doi:10.1002/14651858.CD011990.pub2

Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(2), 97–104. doi:10.4103/2231-0762.178742



Salud, E. De. (2006). *Fármacos antineoplásicos (I)* (Vol. 20).

Sari, J., Nasiloski, K. S., Paula, A., & Gomes, N. (2014). Oral complications in patients receiving head and neck radiation therapy: a literature review Complicações bucais em pacientes expostos à radioterapia de cabeça e pescoço. *RGO, Rev Gaúch Odontol, Porto Alegre*, 62(4), 395–400. <https://doi.org/10.1590/1981-863720140004000007573>

Sasportas, L. S., Hosford, D. N., Sodini, M. A., Waters, D. J., Zambricki, E. A., Barral, J. K., ... Sirjani, D. (2013). Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 116(1), e37–e51. doi:10.1016/j.oooo.2013.02.017

Scordo, M., Shah, G. L., Peled, J. U., Preston, E. V., Buchan, M. L., Epstein, J. B., ... Giralt, S. A. (2018). Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24(3), 425–432. doi:10.1016/j.bbmt.2017.10.022

Sibaud, V., & Vigarios, E. (2015). Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Medecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21(3), 149–155. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2015025>

Skowronek, J. (2017). Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 9(6), 581–589. <https://doi.org/10.5114/jcb.2017.72607>

Sonis, Stephen. (2003). Sonis, S. T. A biological approach to mucositis. *J. Support Oncol.* 2, 21-32. The journal of supportive oncology. 2. 21-32; discussion 35.

Stempniewicz, A., Ceranowicz, P., & Warzecha, Z. (2019). Potential therapeutic effects of gut hormones, ghrelin and obestatin in oral mucositis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7). <https://doi.org/10.3390/ijms20071534>

Surendran, S. P., Moon, M. J., Park, R., & Jeong, Y. Y. (2018). Bioactive nanoparticles for cancer immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms19123877>

Tariman, J. D. (2017). Changes in Cancer Treatment: Mabs, Mibs, Mids, Nabs, and Nibs. *Nursing Clinics of North America*, 52(1), 65–81. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2016.10.004>

Velten, D. B., Zandonade, E., & Monteiro de Barros Miotto, M. H. (2017). Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*, 17(1), 2–7. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0331-8>

Vigarios, E., & Sibaud, V. (2014). Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. *Actualités Régionales, Nationales et Internationales En Soins Oncologiques de Support*. Retrieved from [http://oncomip.org/docs/site/espace-professionnel/cr-reunions/afsos-oncomip-2014/sos2014\\_toxicitesorales\\_ev\\_vs.pdf](http://oncomip.org/docs/site/espace-professionnel/cr-reunions/afsos-oncomip-2014/sos2014_toxicitesorales_ev_vs.pdf)

Villa, A., Connell, C. L., & Abati, S. (2014). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 45–51. doi:10.2147/TCRM.S76282

von Lilienfeld-Toal, M., Wagener, J., Einsele, H., Cornely, O. A., & Kurzai, O. (2019). Invasive Fungal Infection. *Deutsches Arzteblatt international*, 116(16), 271–278. doi:10.3238/arztebl.2019.0271

Wong, H. M. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/581795>

World Health Organization. (2014). Cancer Country Profiles - Portugal. *World Health Organization*, 2. Retrieved from [http://www.who.int/cancer/country-profiles/prt\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/cancer/country-profiles/prt_en.pdf?ua=1)

Zhang, X., Liu, F., Lan, X., Yu, L., Wu, W., Wu, X., ... Li, S. (2014). Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized controlled study of 32 cases. *Radiation oncology (London, England)*, 9, 62. doi:10.1186/1748-717X-9-62

Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S., & Paz-Ares, L. (2016). Current Challenges in Cancer Treatment. *Clinical Therapeutics*, 38(7), 1551–1566. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.026>

